

05.10.2004

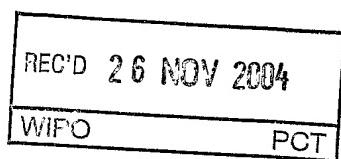
日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて  
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed  
with this Office.

出願年月日 2003年12月12日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-415398  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-415398]



出願人 第一製薬株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年11月12日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小川

洋

**【書類名】** 特許願  
**【整理番号】** P05931512  
**【あて先】** 特許庁長官 殿  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 富山県高岡市長慶寺530番地 第一ファインケミカル株式会社  
**【氏名】** 藤田 征夫  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
**【氏名】** 北川 豊  
**【発明者】**  
**【住所又は居所】** 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社東京研究開発センター内  
**【氏名】** 武藤 真  
**【特許出願人】**  
**【識別番号】** 000002831  
**【氏名又は名称】** 第一製薬株式会社  
**【代理人】**  
**【識別番号】** 110000084  
**【氏名又は名称】** 特許業務法人アルガ特許事務所  
**【代表者】** 中嶋 俊夫  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100068700  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 有賀 三幸  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100077562  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 高野 登志雄  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100096736  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 中嶋 俊夫  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100089048  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 浅野 康隆  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100101317  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 的場 ひろみ  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100117156  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 村田 正樹  
**【選任した代理人】**  
**【識別番号】** 100111028  
**【弁理士】**  
**【氏名又は名称】** 山本 博人

**【先の出願に基づく優先権主張】**

【出願番号】 特願2003-329768  
【出願日】 平成15年 9月22日

**【手数料の表示】**

【予納台帳番号】 164232  
【納付金額】 21,000円

**【提出物件の目録】**

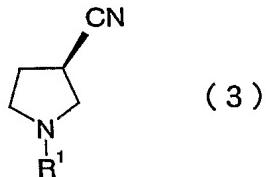
【物件名】 特許請求の範囲 1  
【物件名】 明細書 1  
【物件名】 要約書 1

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

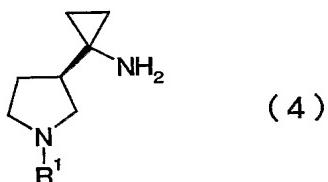
式 (3)

【化1】



(式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示す。)  
で表される光学活性体に、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製される  
反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式(4)  
)

【化2】



(式中、R<sup>1</sup>は前記に同じ。)  
で表される光学活性体またはその塩の製造方法。

【請求項 2】

チタニウム(IV)試薬が、チタニウム(IV)アルコキサイドである請求項1に記載の製  
造方法。

【請求項 3】

チタニウム(IV)試薬が、チタニウム(IV)テトライソプロポキシド、メチルチタニウ  
ム(IV)トリイソプロポキシドまたはクロルチタニウム(IV)トリイソプロポキシドであ  
る請求項1に記載の製造方法。

【請求項 4】

アルキル金属化合物がエチル金属化合物である請求項1～3のいずれか1項記載の製造  
方法。

【請求項 5】

アルキル金属化合物が、アルキルグリニヤール試薬またはジアルキル亜鉛である請求項  
から1～3のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項 6】

アルキルグリニヤール試薬がエチルグリニヤール試薬である請求項5に記載の製造方法

。

【請求項 7】

エチルグリニヤール試薬が、エチルマグネシウムクロリドまたはエチルマグネシウムブ  
ロミドである請求項6に記載の製造方法。

【請求項 8】

エチルグリニヤール試薬が、エチルマグネシウムブロミドである請求項7に記載の製造  
方法。

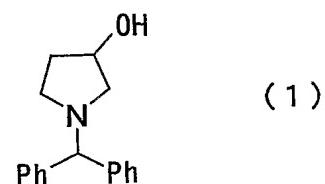
【請求項 9】

アルキル金属化合物がジエチル亜鉛である請求項1～3のいずれか1項記載の製造方法。

【請求項10】

式(1)

【化3】

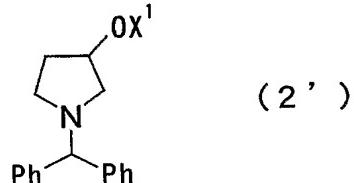


で表される化合物またはその光学活性体。

【請求項11】

式(2')

【化4】



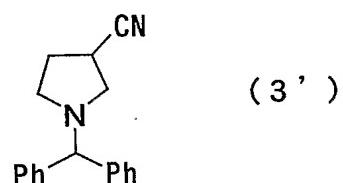
(式中、X<sup>1</sup>はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体。

【請求項12】

式(3')

【化5】

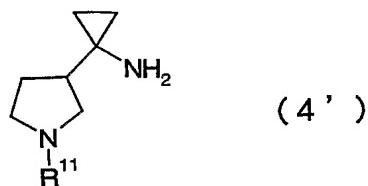


で表される化合物またはその光学活性体。

【請求項13】

式(4')

【化6】

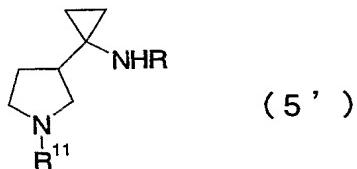


(式中、R<sup>11</sup>はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。)  
で表される化合物、その光学活性体またはそれらの塩。

## 【請求項14】

式(5')

【化7】

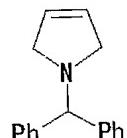


(式中、R<sup>11</sup>はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。Rはアミノ基の保護基を示す。)  
で表される化合物またはその光学活性体。

## 【請求項15】

式(7)

【化8】



で表される化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】光学活性シクロプロピルアミン誘導体およびその製造方法

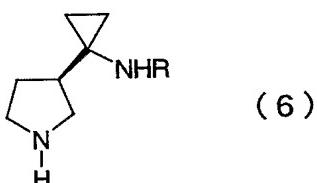
【技術分野】

【0001】

本発明は、キノロン化合物の置換基構築に有用な下記の式(6)

【0002】

【化1】



【0003】

(式中Rはアミノ基の保護基を示す。)  
で表される光学活性シクロプロピルアミン誘導体の製造中間体の製造方法およびその製造中間体に関するものである。

【背景技術】

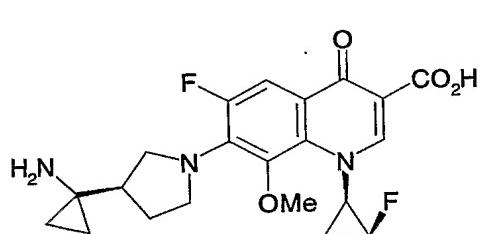
【0004】

キノロンカルボン酸誘導体は合成抗菌剤として医療に汎用されている。一方、M R S Aに代表される耐性菌が出現し、治療上の大変な障害になっている。キノロンカルボン酸誘導体は、M R S Aに優れた殺菌力をはじめばかりでなく、耐性グラム陽性菌にも抗菌活性を示し、各種耐性菌の問題を解決できる化合物である。

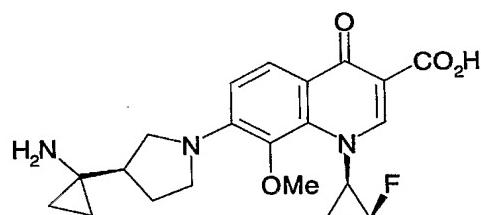
このキノロンカルボン酸誘導体、例えば、下記のキノロンカルボン酸誘導体の7位置換基の構築に、式(6)で表される光学活性化合物が重要である（特許文献1、2）。

【0005】

【化2】



(特許文献1)



(特許文献2)

【0006】

光学活性な式(6)の化合物の製造方法は、種々知られている（特許文献1、2および3）。

【特許文献1】国際公開第96/23782号パンフレット

【特許文献2】国際公開第2002/40478号パンフレット

【特許文献3】国際公開第96/39407号パンフレット

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

しかしながら、このような従来の製造方法では長い工程を要し、また光学活性体として取得するためにカラムクロマトグラフィー分割または晶析分割をする必要があり、工業的には問題が残っていた。

本発明の目的は、短工程でかつ光学分割することなく光学活性な式（6）の化合物を容易に合成できる製造中間体の製造方法およびその製造中間体を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

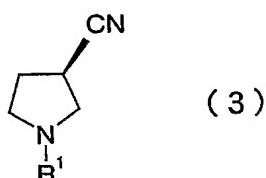
本発明者は、容易に入手可能な後述の光学活性ピロリジノール（1）から化合物（2）を経て得られるニトリル体（3）を、チタニウム（IV）試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を反応させて化合物（4）を得、化合物（4）のアミノ基を保護基R<sup>1</sup>で保護して化合物（5）を得、次いで化合物（5）のアミノ基の保護基R<sup>1</sup>を脱離することで、短工程で光学分割することなく光学活性な式（6）の化合物が得られることを見出し、本発明を完成させた。

【0009】

すなわち、本発明は、式（3）

【0010】

【化3】



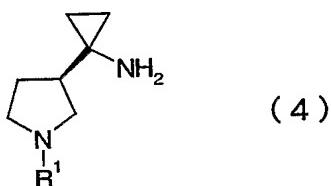
【0011】

（式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示す。）

で表される光学活性体に、チタニウム（IV）試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式（4）

【0012】

【化4】



【0013】

（式中、R<sup>1</sup>は前記に同じ。）

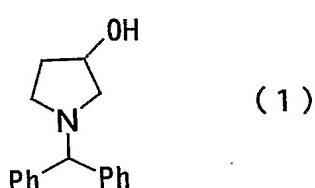
で表される光学活性体またはその塩の製造方法を提供するものである。

【0014】

また、本発明は式（1）

【0015】

【化5】

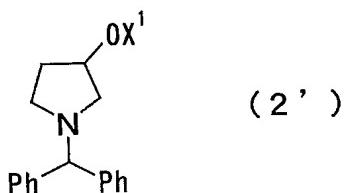


【0016】

で表される化合物またはその光学活性体、式（2'）

【0017】

【化6】



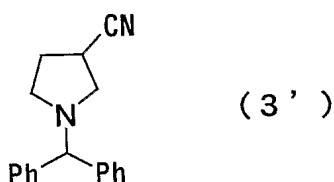
【0018】

(式中、X<sup>1</sup>はメタンスルホニル基またはp-トルエンスルホニル基を示す。)

で表される化合物またはその光学活性体、式（3'）

【0019】

【化7】



【0020】

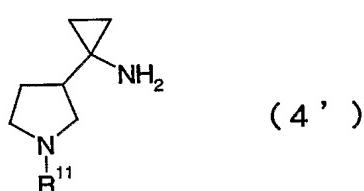
で表される化合物またはその光学活性体を提供するものである。

【0021】

さらに、本発明は、式（4'）

【0022】

【化8】



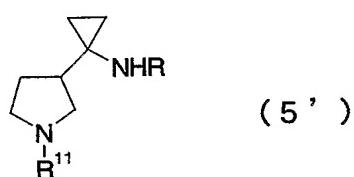
【0023】

(式中、R<sup>11</sup>はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。)

で表される化合物、その光学活性体またはそれらの塩および式（5'）

【0024】

【化9】

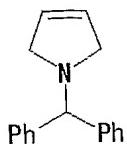


【0025】

(式中、R<sup>11</sup>はベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示す。)

ニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基を示し、Rはアミノ基の保護基を示す。) で表される化合物またはその光学活性体、そして式(7)

【0026】  
【化10】



(7)

## 【0027】

で表される化合物を提供するものである。

## 【発明の効果】

【0028】 MRS Aに優れた殺菌力を示す等抗菌力に優れたキノロン誘導体の原料として有用な光学活性な式(6)で表される製造中間体を、短い工程でかつ光学分割をすることなく容易に合成できる。

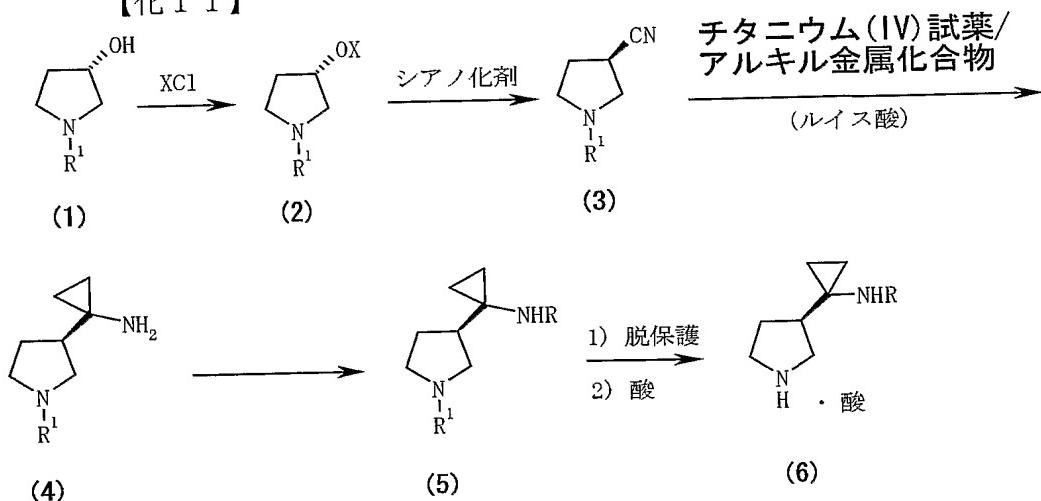
## 【発明を実施するための最良の形態】

## 【0029】

本発明の各種中間体は、下記化学式に示す経路で製造される。

## 【0030】

## 【化11】



## 【0031】

(式中、RおよびR<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示し、Xはアルキルスルホニル基またはアリールスルホニル基を示す。)

## 【0032】

すなわち、光学活性ピロリジノール(1)から得られる化合物(2)を立体反転させた光学活性ニトリル体(3)に変換後、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤に、所望によりルイス酸を存在させて、反応させることによって立体保持したままの光学活性化合物(4)を得、さらに該光学活性化合物(4)のアミノ基を保護基Rで保護して化合物(5)を製造する。

光学活性な式(6)の化合物は、この化合物(5)のアミノ基の保護基R<sup>1</sup>を脱離することにより製造できる。

## 【0033】

化合物(1)は(3S)-ヒドロキシピロリジンとアルデヒド体もしくはケトン体とを縮合させて還元することにより容易に合成される。本反応はルイス酸を添加しても進行する。さらに(3S)-3-ヒドロキシピロリジンにハロゲン化アルキル(このアルキル基)

は、アリール基によって置換されていてもよい。) または酸クロリド、酸無水物等のアシル化剤を反応させても化合物(1)を得ることができる。これらの反応の溶媒としては反応を阻害しないものであればどの溶媒を用いてもよい。

また化合物(1)は、N-置換-3-ピロリン化合物を通常知られている不斉ヒドロボレーション反応(J. Org. Chem., 47, 5074(1982); J. Org. Chem., 51, 4296(1986); 特開2003-040863号公報; 特開2003-286255号公報)に付すことによって選択的に得ることができる。N-置換-3-ピロリン化合物のうちで、1-ジフェニルメチル-3-ピロリンはイソプロピルエーテルで晶析精製が可能であり、特に工業的に有利である。さらに、ここで使用されるN-置換-3-ピロリン化合物は、シス-1, 4-ジクロロ-2-ブテンとアルキルアミンまたはアラルキルアミンとを反応させて得ることができる。

#### 【0034】

また、アミノ基の保護基R<sup>1</sup>としては、第三級ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2, 2, 2-トリクロロカルボニル基等のアルコキシカルボニル基; ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基; ホルミル基、アセチル基、プロパノイル基、第三級ブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等の、アセチル基; ベンジル基、α-メチルベンジル基、トリチル基、ジフェニルメチル(ベンズアシル基; ベンジル基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基; メトキシフェニル基; 第三級ブトキシカルボニルアミノ基等のアルコキシカルボニル基等が挙げられる。保護基としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンジルボニルアミノ基等が挙げられる。保護基としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンジルボニルアミノ基等が好ましく、特にジフェニルメチル基が好ましい。

#### 【0035】

化合物(1)としては、1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン、特に(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジンが好ましい。

#### 【0036】

化合物(2)は通常行なわれれる方法に従い、化合物(1)と置換基を有していてもよいアルキルスルホニルクロリドまたは置換基を有していてもよいアリールスルホニルクロリドとを塩基存在下に反応させて得ることが出来る。このようなアルキルスルホニルクロリドとしては、メタンスルホニルクロリド、トリフルオロメタンスルホニルクロリド等が挙げられる。また、アリールスルホニルクロリドとしては、フェニルスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド等が挙げられる。

化合物(2)は結晶であり、特開平1-143852号公報に記載されているようなカラムクロマトグラフィーでの精製を省略できるため工業的に極めて有用な化合物である。

化合物(2)としては、1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン、1-ジフェニルメチル-3-トシロキシピロリジンが好ましい。特に、(3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン、(3S)-1-ジフェニルメチル-3-トシロキシピロリジンが好ましい。

#### 【0037】

化合物(3)は化合物(2)をシアノ化剤と反応させることにより製造できる。シアノ化剤としては青酸ナトリウム、青酸カリウム、テトラブチルアンモニウムシアニド等が挙げられる。反応溶媒は反応を阻害しないものであれば、どの溶媒を用いてもよい。

本反応は完全な立体反転を伴う反応であり、化合物(2)の立体構造は化合物(3)では完全に逆転する。

#### 【0038】

化合物(3)の保護基R<sup>1</sup>としては、ベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基等が好ましく、特にジフェニルメチル基が好ましい。3-シアノ-1-(1, 1-ジフェニルメチル)ピロリジンは結晶であり、精製が容易であり工業的に極めて有用な化合物である。

#### 【0039】

化合物(4)は化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とアルキル金属化合物とを反応させることで得られる。また、この反応にはルイス酸を添加してもよい。

チタニウム(IV)試薬およびアルキル金属化合物の使用量は、化合物(3)に対してチタニウム(IV)試薬は1～5倍モル、好ましくは1～3倍モル、エチルグリニヤール試薬は2～20倍モル、好ましくは2～5倍モルでよい。また、ルイス酸を添加するときは化合物(3)に対して0.5～5倍モル、好ましくは1～3倍モル使用するのが好ましい。

#### 【0040】

チタニウム試薬としてはチタニウム(IV)アルコキシド類がよく、チタニウム(IV)テトラアルコキシドや置換チタニウム(IV)トライアルコキシドを使用すればよいが、例えばチタニウム(IV)テトライソプロポキシドやメチルチタニウム(IV)トリイソプロポキシドやクロルチタニウム(IV)トリイソプロポキシド等が使用できる。これらのうちではチタニウム(IV)テトラアルコキシドが好ましく、特にチタニウム(IV)テトライソプロポキシドが好ましい。

#### 【0041】

アルキル金属化合物としては、グリニヤール試薬やジアルキル亜鉛化合物を使用することができる。またアルキル金属化合物としては、エチル金属化合物が好ましく、エチルグリニヤール試薬やジエチル亜鉛を使用するのが好ましい。アルキル金属化合物としてはアルキルグリニヤール試薬を使用するのが好ましく、エチルグリニヤール試薬を使用するのが好ましい。

エチルグリニヤール試薬としてはエチルマグネシウムクロリド、エチルマグネシウムブロミドが使用でき、ジエチルエーテルやテトラヒドロフラン等の溶液状態での使用も可能である。エチルグリニヤール試薬としてはエチルマグネシウムブロミドが好ましい。

ジアルキル亜鉛化合物としてはジエチル亜鉛が好ましく、これは溶液状態で使用することができる。溶液状態で使用するときは、エーテル溶液あるいはテトラヒドロフラン溶液等として使用すればよい。

#### 【0042】

ルイス酸としてはトリフルオロボロン・エーテル錯体、例えばトリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロボロン・テトラヒドロフラン錯体、ハロゲン化金属、例えは塩化アルミニウム等、そして、ヨウ化リチウム等のアルカリ金属塩が挙げられるが、トリフルオロボロン・エーテル錯体が好ましい。

#### 【0043】

溶媒としてはテトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジオキサン、ジメトキシエタン等のエーテル系化合物、ベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族化合物または塩化メチレン、クロロホルム等の塩素系化合物が挙げられるが、特にエーテル系溶媒が好ましい。

#### 【0044】

反応温度は-30～170℃、好ましくは0～110℃の範囲で行われ、反応時間は化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニヤール試薬とを30分～3時間反応させればよい。ルイス酸を添加するときには、化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニヤール試薬を同時に添加するか、または一旦これらの3者を30分～3時間反応させた後に添加するかのいずれかの方法で行うことができる。

#### 【0045】

反応は窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気下で行う。化合物(3)、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニヤール試薬とを全て一度に混和して反応させてもよいし、チタニウム(IV)試薬とエチルグリニヤール試薬を混和した後に化合物(3)を添加してもよい。また、ルイス酸添加時にナトリウムエトキシド、ナトリウムイソプロポキシド等のアルコキシドを添加してもよい。

化合物(4)は原料である化合物(3)の立体が完全に保持される。

#### 【0046】

化合物(4)としては、保護基R<sup>1</sup>がベンジル基、フェネチル基、ベンジルオキシカルボニル基、メトキシフェニル基、ジフェニルメチル基またはトリチル基であるのが好ましい。

い。

さらに、3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン、特に(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジンが好ましい。

#### 【0047】

化合物(4)の塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩またはシュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩等のカルボン酸塩等の有機酸塩が挙げられる。

#### 【0048】

化合物(5)は、化合物(4)のアミノ基を保護することにより合成される。アミノ基の保護基Rとしては、第三級ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、2,2,2-トリクロロカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、パラメトキシベンジルオキシカルボニル基、パラニトロベンジルオキシカルボニル基等のアラルキルオキシカルボニル基；ホルミル基、アセチル基、プロオキシカルボニル基、第三級ブチロイル基、ピバロイル基、ベンゾイル基等のアシル基；ベンジルパノイル基、第三級ブチロイル基、ジフェニルメチル(ベンズヒドリル)基、パラニトロベンジル基、パラメトキシベンジル基、フェネチル基等のアラルキル基；メトキシカルボニルアミノ基等がフェニル基；第三級ブトキシカルボニルアミノ基等のアルコキシカルボニルアミノ基等が挙げられる。保護基Rとしては、アルコキシカルボニル基、アシル基が好ましい。

#### 【0049】

光学活性な式(6)の化合物は、化合物(5)のアミノ基の保護基R<sup>1</sup>を脱離して製造される。

この脱離反応は、保護基の種類に応じて特開2002-322148号公報記載の方法を適宜用いればよい。保護基であるエステルは、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の塩基の存在下における加水分解反応によればよい。ベンジルオキシカルボニル基のようなエステルである場合には、還元条件下による加水分解によればよい。

#### 【0050】

製造される光学活性シクロプロピルアミン誘導体(6)は、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩等の無機酸塩または光学活性ではないシュウ酸塩、酒石酸塩、マンデル酸塩等のカルボン酸等の有機酸塩にすると精製が容易であり、かつ光学純度を高めることができる点で好ましく、特に、シュウ酸塩、塩酸塩が好ましい。

#### 【実施例】

##### 【0051】

以下に実施例を挙げて本発明を具体例に説明するが、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

##### 【0052】

###### 実施例1 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

ベンゾフェノン(5.47g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(13.3mL)を室温下で添加した。0.25時間後、テトラヒドロフラン(5.5mL)に溶解させた(3S)-3-ヒドロキシピロリジン(2.61g)を滴下し、室温下で1時間攪拌した。1時間後、ポリメチルヒドロシロキサン(5.8mL)を加え、攪拌した。19時間後28重量%水酸化ナトリウム水溶液(6.0mL)加え0.5時間還流した。室温まで冷却後、トルエンを加え抽出した。分離した水層に再度トルエンを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(4.65g、収率61.2%)を得た。得られた目的物はイソプロピルアルコールで再結晶することによって精製した。

##### 【0053】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 1.72-1.78(1H, m), 2.12-2.26(2H, m), 2.44(1H, dd, J=5.0, 10.4 Hz), 2.62-2.64(1H, m), 2.76-2.81(1H, m), 4.21(1H, s), 4.31(1H, s), 7.14-7.45(10H, m)

## 【0054】

実施例2 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン(1.10g)を塩化メチレン(11mL)に溶解した。トリエチルアミン(1.1mL)を滴下後、氷冷攪拌した。メタンスルホニルクロリド(0.5mL)を滴下後、室温まで昇温させた。3時間後、飽和炭酸水素ナトリウム(13mL)を滴下し、塩化メチレン層を抽出した。分離した水層に再度塩化メチレンを加え抽出後、全ての塩化メチレン層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、目的物(1.52g、定量的)を得た。

## 【0055】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-2.12(1H, m), 2.25-2.34(1H, m), 2.37-2.43(1H, m), 2.66-2.72(1H, m), 2.75-2.83(2H, m), 2.96(3H, s), 4.24(1H, s), 5.15-5.19(1H, m), 7.16-7.45(10H, m)

## 【0056】

実施例3 (3R)-3-シアノ-1-ベンジルピロリジン

(3S)-1-ベンジル-3-メシロキシピロリジン(2.56g)をアセトニトリル(3.6mL)に溶解した。テトラブチルアンモニウムシアニド(4.95g)を添加し、65℃で6.5時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(13mL)とトルエンを滴下し、有機層を抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物を淡黄色油状(1.42g、収率76.2%)として得た。

## 【0057】

実施例4 (3R)-3-シアノ-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-メシロキシピロリジン(1.25g)をアセトニトリル(1.75mL)に溶解した。テトラブチルアンモニウムシアニド(1.87g)を添加し、65℃で12時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム(7mL)とトルエンを滴下し、有機層を抽出した。有機層を水洗し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物を白色結晶(0.766g、収率77.4%)として得た。

## 【0058】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.07-2.25(2H, m), 2.50-2.63(2H, m), 2.68-2.78(2H, m), 2.97-3.02(1H, m), 4.25(1H, s), 7.17-7.45(10H, m)

## 【0059】

実施例5 (3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3R)-3-シアノ-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン(0.70g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフランに溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(0.86mL)、エチルマグネシウムブロミド(1.78mL, 3mol/Lエーテル溶液)を室温下で添加した。0.5時間後、トリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体(0.67mL)を滴下し、室温下で攪拌した。18時間後2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(30mL)を加え0.25時間攪拌した。析出物をろ過後抽出した。分離した水層に再度酢酸エチルを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0.374g、収率48%)を得た。

## 【0060】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.36-0.52(4H, m), 1.56-1.68(3H, m), 1.90-1.95(2H, m), 2.35-2.49(2H, m), 2.50-2.56(2H, m), 4.13(1H, s), 7.15-7.45(10H, m)

## 【0061】

実施例6 (3R)-3-[1-(第三級ブトキカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン

(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン(0.34g)を第三級ブチルアルコール(1.7mL)に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)加え攪拌した。二炭酸ジー第三級ブチル(0.40mL)を添加し室温下で7時間攪拌した。クロロホルムを加え抽出した。分離した水層に再度クロロホルムを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0.336g、収率74%)を淡黄色結晶として得た。

## 【0062】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.63-0.89(4H, m), 1.44(9H, s), 1.59-1.65(1H, m), 1.82-1.96(1H, m), 2.19-2.60(5H, m), 4.14(1H, m), 5.19(1H, s), 7.14-7.45(10H, m)

## 【0063】

実施例7 (3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ベンジルピロリジン

(3R)-3-シアノ-1-ベンジルピロリジン(1.40g)をアルゴン雰囲気下、テトラヒドロフラン(21.0mL)に溶解した。チタニウム(IV)テトライソプロポキシド(2.40mL)、エチルマグネシウムプロミド(5.00mL, 3mol/Lエーテル溶液)を室温下で添加した。0.5時間後、トリフルオロボロン・ジエチルエーテル錯体(1.90mL)を滴下し、室温下で攪拌した。4時間後2mol/L水酸化ナトリウム水溶液(3.0mL)加え0.25時間攪拌した。析出物をろ過後抽出した。分離した水層に再度酢酸(2.30mL)を加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、目的物の未精製体(1.65g)を得た。

## 【0064】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.35-0.55(4H, m), 1.62-1.69(3H, m), 1.90-1.96(2H, m), 2.39(1H, dd, J=6.0, 9.2Hz), 2.56-2.59(2H, m), 2.63(1H, dd, J=7.6, 9.2Hz), 3.59(2H, abq, J=12.8, 23.2Hz), 7.23-7.33(5H, m)

## 【0065】

実施例8 (3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-ベンジルピロリジン

未精製の(3R)-3-(1-アミノシクロプロピル)-1-ベンジルピロリジン(1.65g)を第三級ブチルアルコール(8.3mL)に溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液(15.0mL)加え攪拌した。二炭酸ジー第三級ブチル(2.60mL)を添加し室温下で12時間攪拌した。酢酸エチルを加え抽出した。分離した水層に再度酢酸エチルを加え抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィに付し、目的物(0.675g、収率28%)を黄色油状として得た。

## 【0066】

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 0.65-0.87(4H, m), 1.44(9H, s), 1.53-1.68(1H, m), 1.84-1.95(1H, m), 2.24-2.33(2H, m), 2.45-2.51(1H, m), 2.54-2.67(1H, m), 2.68-2.79(1H, m), 3.58(2H, s), 5.06(1H, brs), 7.24-7.32(5H, m)

## 【0067】

実施例9 (3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]ピロリジン 1シユウ酸塩

## 脱ベンジル法

(3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-ベンジルピロリジン(2.90g, 9.16mmol)をエタノール(29.0mL)に溶解し、5%パラジウム炭素をピロリジンの同量添加した。水素雰囲気下(常圧)、50℃で4時間攪拌した(参照特開2002-322148号公報)。原料消失後、放冷し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール(4.4mL)を加え、氷冷した。ここにシユウ酸二水和物(825mg, 9.16mmol)を加え、イソプロピルエーテル(29.0mL)を加え、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を減圧乾燥し、目的物(

2. 18 g、収率 75.2%を得た。

**【0068】**

**脱ジフェニルメチル法**

(3R)-3-[1-(第三級ブトキシカルボニルアミノ)シクロプロピル]-1-(1,1-ジフェニルメチル)ピロリジン(250mg, 0.64mmol)をエタノール(2.50mL)に溶解し、5%パラジウム炭素をピロリジンの同量添加した。水素雰囲気下(常圧)、50℃で3時間攪拌した(特開2002-322148号公報参照)。原料消失後、放冷し、ろ過した。ろ液を減圧濃縮した。残渣にイソプロピルアルコール(0.38mL)を加え、氷冷した。ここにシュウ酸二水和物(57.6mg, 0.64mmol)を加え、イソプロピルエーテル(2.50mL)を加え、1時間攪拌した。析出した結晶をろ過し、得られた結晶を減圧乾燥し、目的物(163.5mg、収率80.8%)を得た。

**【0069】**

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, d<sub>6</sub>-DMSO) δ: 0.64(4H, s), 1.36(9H, s), 1.57-1.68(1H, m), 1.82-1.92(1H, m), 2.81-2.86(1H, m), 3.01-3.08(1H, m), 3.15-3.24(2H, m)

**【0070】**

**実施例10 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン**

(3S)-3-ヒドロキシピロリジン(2.0g)を氷冷下でアセトニトリル(10.0mL)に溶解した。トリエチルアミン(4.8mL)を添加し、アセトニトリル(10.0mL)に溶解させたプロモジフェニルメタン(5.7g)を滴下し、室温下で4.5時間攪拌した。反応後、不溶物をろ過し、水、トルエンを加えて有機層を抽出した。分離した水層に再度トルエンを加えて抽出後、全ての有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物(5.2g、収率89.7%)を得た。このものはヘキサン-酢酸エチル、アルコール-水等を使用して処理することで結晶化させることができる。

**【0071】**

**実施例11 (3S)-1-ジフェニルメチル-3-トシロキシピロリジン**

(3S)-1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン(4.00g)を塩化メチレン(11mL)に溶解して氷冷下に攪拌した。トリエチルアミン(3.3mL)を滴下後、p-トルエンスルホニルクロリド(3.61g)を滴下し、12時間室温で攪拌した。その後、40℃にて4.5時間攪拌した。原料が残存していたのでさらにトリエチルアミン(1.1mL)、p-トルエンスルホニルクロリド(1.5g)を追加し、24時間攪拌した。反応液に水、クロロホルムを加え、有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣はシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物(4.40g、収率68.5%)を得た。得られた目的物はイソプロピルアルコールで再結晶することにより精製した。

**【0072】**

<sup>1</sup>H-NMR(400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.93-1.99(1H, m), 2.09-2.14(1H, m), 2.29-2.35(1H, m), 2.41(3H, s), 2.60-2.64(3H, m), 4.17(1H, s), 4.95-4.98(1H, m), 7.13-7.40(12H, m), 7.75(2H, J=7.6Hz, d).

**【0073】**

**参考例1 1-ジフェニルメチル-3-ピロリン**

シス-1,4-ジクロロ-2-ブテン(15.4g)をメタノール(100.0mL)に溶解した。アミノジフェニルメタン(18.3g)、酢酸ナトリウム(16.4g)、ヨウ化カリウム(1.0g)を添加し、65℃で6.5時間攪拌した。反応液に塩化メチレンと1mol/L水酸化ナトリウム水溶液を加えて有機層を抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣にイソプロピルエーテルを加えた。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、結晶をろ過した。得られた結晶を更に小加熱した。不溶物をろ去した後、ろ液を濃縮し、結晶をろ過した。得られた結晶を白色結晶(11.62g、収率41%)として得た。

## 【0074】

<sup>1</sup>H-NMR (400MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ : 3.38(4H, s), 4.57(1H, s), 5.79(2H, s), 7.15(2H, J=7.6Hz, t), 7.27(4H, J=7.6Hz, t), 7.49 (4H, J=7.6Hz, d)

## 【0075】

(3S) - 1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン

実施例12 (3S) - 1-ジフェニルメチル-3-ヒドロキシピロリジン  
水素化ホウ素ナトリウム (0. 235mg) をアルゴン気流下でテトラヒドロフラン (2.0 mL) に懸濁させ、氷冷した。光学活性な α-ピネン (0. 63mL)、ボロントリフルオリド・エーテル錯体 (0. 25mL) を滴下し、12時間攪拌した。ここに1-ジフェニルメチル-3-ピロリン (0. 24g) を添加し、さらに9時間反応させた。その後30%過酸加水素水 (2mL)、6 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2mL) を滴下して攪拌した。乾燥剤をろ取後、ろ液を減圧濃縮し、残渣結晶を得た。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、目的物を (0. 200g、収率79%)を得た。得られた目的物を HPLC 分析 (ダイセルキラルパック AD-RH 使用) にて分析した結果、光学純度は 72%ee であった。

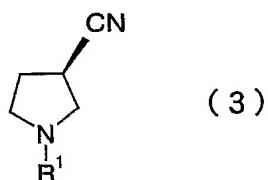
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 短工程でかつ光学分割することなく光学活性シクロプロピルアミン誘導体（6）を容易に合成できる製造中間体の製造方法およびその製造中間体の提供。

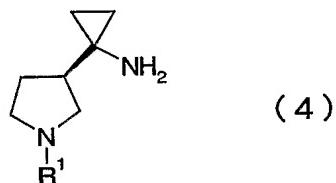
【解決手段】 式（3）

【化1】



（式中、R<sup>1</sup>はアミノ基の保護基を示す。）  
で表される光学活性体に、チタニウム（IV）試薬とアルキル金属化合物とから調製される反応試剤を、所望によりルイス酸の存在下において、反応させることを特徴とする式（4）

【化2】



（式中、R<sup>1</sup>は前記と同じものを示す。）  
で表される光学活性体またはその塩の製造方法。

【選択図】 なし

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-415398
受付番号	50302054039
書類名	特許願
担当官	塩原 啓三 2404
作成日	平成16年 2月 9日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

【提出日】 平成15年12月12日

特願 2003-415398

出願人履歴情報

識別番号

[000002831]

1. 変更年月日

1990年 8月28日

[変更理由]

新規登録  
東京都中央区日本橋3丁目14番10号  
第一製薬株式会社

住所  
氏名